UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1943-1944 — N° 31

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA GRANDE AUTO-AGGLUTINATION DES HEMATIES

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 31 Mai 1944

Par

le Docteur LE VAN TUE

Diplomé de Médecine Coloniale

Né a DIEU-HOA (Cochinchine), le 14 Mai 1916

Examinateurs de la These

MM. BONNIN, professeur ..... Président.

JEANNENEY, professeur ..... Juges.

DUBARRY, agrégé ..... Juges.

SARIC, agrégé ..... Juges.

1944

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536514_0021

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1943-1944 — N° 31

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA GRANDE AUTO-AGGLUTINATION DES HEMATIES

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et seutenue publiquement le 31 Mai 1944

Par

le Docteur LE VAN TUE

Diplomé de Médecine Coloniale

Né a DIEU-HOA (Cochinchine), le 14 Mai 1916

Examinateurs de la These

MM. BONNIN, professeur ..... Président.

JEANNENEY, professeur ..... } Juges.

DUBARRY, agrégé ..... }

SARIC, agrégé ..... }

1944

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN: M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR: M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES:

M. DENIGÉS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY.

PROFESSEURS:

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurg. et gynécol.	N.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEU
Clinique chirurgicale	PAPIN	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE
Anat. pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY	Chimie biologique et médicale	MACHEBOE
Anatomie	VILLEMIN	Physique méd. et pharmaceutique	N.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL	Méd. col. et clin. mal. exotiques	BONNIN
Hygiène	N.	Clin. malad cutanées et syphilit.	JOULIA
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE	Clin. des mal. des voies urinaires	DARGET
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU	Clin. mal. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALE
Chimie	CHELLE	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANI
Botanique et matière médicale	GOLSE	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX
Physiologie	FABRE	Clinique odonto,stomatologique	DUBECQ
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN		

PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR	Chirurgie générale	POUYANN
Physiologie	FRANCK	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD	id.	MAHON
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
id.	BROUSTET	Dermatologie et syphiliographie	N.
id.	N.	Physique médicale	N.
id.	SARIC	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNO
id.	DUBARRY	Historie natur. pharmaceutique	GIRARD
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD
id.	MASSÉ	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOU
id.	MAGENDIE		

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES:

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ	Cryptogamie	GIRARD
Accouchements	MAHON	Pharmacie galénique	MESNARD
Puériculture	FAUGÈRE	Bactériologie	MOUREAU
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL	Physiologie	Mlle ROUGI
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI	Chimie biologique	TAYEAU
Ophtalmologie	N.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZE
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR
Chimie minérale	CASTAGNOU	Pathologie chirurgicale	J. CHAVANN
Botanique	GIRARD		

Le Secrétaire de la Faculté: ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

Bien faible témoignage de mon amour filial et de ma reconnaissance infinie.

A MES FRERES ET A MES SOEURS

A MON BEAU-FRERE

A MES NEVEUX ET NIECES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

LE-VAN-TUE

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

AUX JUGES DE MA THESE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN,
PROFESSEUR DE MEDECINE COLONIALE
ET CLINIQUE DES MALADIES EXOTIQUES
A LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX,
MEDECIN DES HOPITAUX,
CHEVALIER DE LA LEGION D'HONNEUR,
CROIX DE GUERRE,
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE,

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, inspirée par lui. Qu'il veuille bien trouver, ici, l'expression de ma reconnaissance pour son enseignement et ses précieux conseils.

AVANT-PROPOS

Mr. Le Professeur *Bonnin* a bien voulu nous confier l'étude de la grande auto-agglutination des hématies comme sujet de notre thèse.

Depuis *Hayem*, qui a signalé pour la première fois ce phénomène, en 1889, bien peu de faits nouveaux ont été apportés après l'étude de *Clough* et *Richter* en 1918. Si, dans les divers travaux qui ont été publiés jusqu'à aujourd'hui, les conditions d'apparition du phénomène, sa disparition par chauffage, et sa réversibilité par refroidissement ont été mises en lumière, son processus intime nous échappe encore. Et, malgré nos recherches, ce curieux phénomène, demeure mystérieux en bien des points. Le seul point acquis c'est l'attribution au sérum sanguin du pouvoir auto-agglutinant. Afin d'apporter le plus de clarté possible, dans notre travail, nous avons divisé notre étude en plusieurs chapitres.

Après un bref historique de la question, nous faisons une étude du phénomène de la grande auto-agglutination des hématies.

Nous consacrons un chapitre aux observations, un autre aux caractères des auto-agglutinines, et, en dernier lieu, nous mentionnons les conclusions auxquelles nous sommes arrivés.

Voici le plan de notre travail:

I. Chapitre I: Historique.
II. Chapitre II: Etude de la grande auto-agglutination des hematies.
III. Chapitre III: Observations.
IV. Chapitre IV: Caractères des auto-agglutinines.
V. Conclusions.

Chapitre premier

HISTORIQE

Le phénomène de l'auto-agglutination des hématies chez l'homme, se trouve signalé en 1889, par *Hayem*, dans un cas de cirrhose hypertrophique avec ictère. Le mentionnent à leur tour: *Reitmann* (1890), puis *Klein* (1902) et *Eisenberg* (1903); *Shattock* (1903) et *Rubino* (1909) chez un pneumonique; *Dudgeon* et *Wilson* (1910) dans un cas de syphilis du foie; *Clough* et *Richter* (1918) chez une malade présentant des signes de broncho-pneumonie et d'insuffisance mitrale, le phénomène existant également chez la fille de cette malade; *Kliger* (1922) dans un cas d'anémie secondaire à des hémorragies hémorroidaires répétées; *Guthrie* et *Huck* (1923) chez une femme normale ainsi que chez le frère et la soeur de cette femme; *V. Debenedetti* (1924) dans un cas d'ictère hémolytique; *Cohen* et *Jones* dans une anémie pernicieuse; *Mino* dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique; *Alexander* et *Thompson* (1925) dans une leucémie myéloïde; *Greppi* dans un cas d'hépatomégalie infectieuse avec anémie; *Li-Chen-Pieu* (1926) dans une cirrhose; *Wychegorodzewa* chez un sujet syphilitique avec hépatomégalie et ictère. *Friedmann* (1927) observe également le phénomène d'auto-agglutination des hématies dans un cas d'agranulocytose; *Stieffel* (1928) dans une hémoglobinurie paroxystique; *Ch. Aubertin, Foulon, Bretey* (1929) dans un cas d'ictère hémolytique acquis; *Rist* dans une chlorose et dans un cas de prurit sénile; *E. Debenedetti* chez un homme atteint d'ictère hémolytique congénital (ainsi que chez la soeur de ce malade) et chez un sujet présentant des phénomènes de sensibilisation (asthme, urticaire, oedème angio-neurotique); *Boxwell* et *Bigger* (1931) dans un cas d'anémie et de leucémie atypique; *Brule, Hillemand, Bonnard* (1933) chez un homme ayant une hépatomégalie avec ictère; *Benhamou, Nouchy* ont remarqué ce phénomène associé à une

grande auto-agglutination des plaquettes; *Thiodet* et *Ribere* (1934) le voient chez un homme présentant une spléno et hépatomégalie; *Foord* et *Randall* (1935), *Schumacher, Williams, Coltrin* (1937) dans des cas de myélomes multiples; *Hanns* et *Sommer* (1938) le signalent dans une acrocyanose avec hémoglobinurie; *Michon, Grandpierre, Verain* dans un cas d'intoxication par des vapeurs d'essence; *Sezary, Kipper, Gharib* dans un cas de livedo annularis avec crises de cyanose; *Gautier, Heimann, Laudat* (1939) chez un sujet ayant des crises de cyanose; *Galli* et *Mussafia* dans une cirrhose; *Sedallian, Monnet* au cours d'un kala-Azar.

A *Bordeaux,* Mr. Le Professeur *Bonnin* a observé cette année, dans son service, un cas de grande auto-agglutination des hématies, chez un homme présentant une hépatomégalie avec ictère. L'observation a été communiqué à la Société Anatomo Clinique de *Bordeaux* par *MMr. Bonnin, Dubarry* et *Dulong* de *Rosnay* (Séance du 8. Mai 1944).

Chapitre II

ETUDE DE LA GRANDE AUTO-AGGLUTINATION DES HEMATIES

Actuellement, la plupart des auteurs décrivent quatre types d'agglutination des hématies chez l'homme:

L'iso-agglutination ou agglutination pour les groupes sanguins.
L'agglutination «a frigore».
La petite auto-agglutination.
La grande auto-agglutination.

L'iso-agglutination consiste dans l'agglomération des hématies d'un sujet par le sérum d'un autre sujet de la même espèce, mais appartenant à un groupe sanguin distinct. On entend par agglutination "a frigore" celle qui résulte de l'agglutination des hématies d'un sujet par son propre sérum, à basse température. Dans la petite auto-agglutination on constate la prise en grumeaux des globules rouges en présence du sérum du sujet à la température ordinaire du laboratoire. Le phénomène s'accentue par refroidissement; par contre il disparait par dilution du sérum ou par élévation à la température de 37°. On distingue d'une façon un peu artificielle, peut-être, la petite auto-agglutination de la grande auto- agglutination pour les raisons suivantes:

1° — Alors que la petite auto-agglutination n'est pas immédiate et qu'elle est généralement microscopique (cas de l' auto-agglutination dans la trypanosomiase par exemple) la grande auto-agglutination est, au contraire, instantanée, et elle s'observe à l'oeil nu.

2° — La petite auto-agglutination disparait à un taux de dilution du sérum beaucoup moins élevé que la grande auto-agglutination qui persiste à des dilutions considérables et apparait encore à des températures plus élevées que dans le cas de la petite auto-agglutination.

Dans notre travail, nous n'envisageons que l'étude de la grande auto-agglutination. Nous laissons de côté la petite auto-agglutination, qui se produit, par exemple, dans la maladie du sommeil, et dont *Despert* a recueilli de mombreuses observations dans sa thèse. De même, nous écarterons l'auto-agglutination expérimentale étudiée par *Nattan* et *Larrier,* chez des rats blancs par inoculations de spirillose et par *Robertson, Peyton Rous,* chez des lapins par de petites saignées répétées.

Description et Definition

La grande auto-agglutination des hématies se présente dans les conditions suivantes: à l'occasion d'une numération globulaire, le sang recueilli dans les solutions ordinaires, par exemple, dans celle de *Marcano* est immédiatement aggloméré en grumeaux visibles à l'oeil nu dans le liquide de dilution. L'agitation ne parvient pas a dissocier ces grumeaux ou ne les dissocie que partiellement. La grande auto-agglutination des hématies est un phénomène exceptionnel: elle consiste dans l'agglomération en amas irréguliers et macroscopiques des globules rouges dès leur sortie de l'organisme; ces amas apparaissent en présence du propre sérum du sujet, sans action bactérienne, à la température ambiante; le phénomène est réversible à la température du corps.

Cette définition exclut donc la pseudo-agglutination ou empilement et la pan-agglutination décrite par *Thomsen, Hubener* et *Friedenreich.* L'empilement est une formation excessive de rouleaux avec disposition régulière des hématies en piles de monnaie; il disparait avec de petites dilutions du sérum (1/3—1/4); il devient même plus marqué à la température du corps qu'à la température ambiante; cette propriété du sérum disparait au bout de quelques heures ou en peu de jours. Quant à la pan-agglutination elle consiste dans l'agglutination, par les sérums de tous les groupes, des globules rouges recueillis depuis quelques heures, ou depuis quelques jours. Cette propriété serait due à deux bacilles (M et J) non pathogènes pour les animaux que *Friedenreich* a pu isoler du coagulum du sang conservé depuis plusieurs jours. L'addition d'un de ces microbes à du sang frais ou à une suspension d'hématies dans le sérum physiologique donne aux globules rouges de ce sang

ou de cette suspension la propriété d'être agglutinés par tous les sérums. Pour éviter la pan-agglutination, il faut procéder à l'examen du sang dès le prélèvement et opérer avec asepsie.

Etiologie

Les causes de la grande auto-agglutination des hématies ne sont pas connues. On a seulement pu relever que ce phénomène était fréquemment lié à un trouble hépatique, ou à une maladie du sang. Il s'accompagne souvent d'un déséquilibre des protéines du sérum sanguin.

Frequence

L'auto-agglutination des hématies constitue une rareté hématologique. Nous communiquons la statistique de *Boxwell* et *Bigger*; ces auteurs ont relevé dans la littérature 22 cas de vraie auto-agglutination.

Auteurs		Sexe	Maladie
1. *Clough-Richter*	1913	F	Broncho-pneumonie
2. *Clough-Richter*	1913	F	Normale (fille du 1e cas)
3. *Kliger*	1922	F	Anémie secondaire due à des hémorragies externes
4. *Guthrie-Huck*	1923	F	Normale
5. *Guthrie-Huck*	1923	F	Normale (soeur du cas 4)
6. *Guthrie-Huck*	1923	M	Normal (frère des cas 4 et 5)
7. *V. Debenedetti*	1924	F	Ictère hémolytique
8. *Cohen-Jones*	1924	M	Anémie pernicieuse, syphilis
9. *Alexander-Thompson*	1925	M	Leucémie myéloïde
10. *Greppi*	1925	M	Anémie, hépatomégalie infectieuse
11. *Greppi*	1925	M	Anémie, hépatomégalie infectieuse
12. *Li Chen-Pieu*	1926	M	Cirrhose, syphilis
13. *Wyschegorodzewa*	1926	M	Hépatomégalie, ictère, syphilis
14. *Greppi*	1929	M	Anémie, spléno et hépatomégalie
15. *E. Debenedetti*	1929	M	Hypersensibilisation
16. *E. Debenedetti*	1929	M	Ictère hémolytique congénital
17. *E. Debenedetti*	1929	F	Normale (soeur du cas 16)
18. *Lloyd-Chandra*	1930	F	Anémie, splénomégalie
19. *D'Antona*	1930	M	Chlorose, cholécystite
20. *D'Antona*	1930	M	Anémie, ictère, syphilis du foie
21. *D'Antona*	1930	M	Anémie aplastique, spléno et hépatomégalie
22. *D'Antona*	1930	M	Spléno et hépatomégalie avec ictère

Sur les 22 cas, 8 apparaissent chez des femmes et 14 chez des hommes.

Cinq cas se manifestent chez des sujets bien portants (3 cas familiaux); les 17 autres dans diverses maladies, mais la plupart du temps, chez des malades du foie ou du sang.

Nous compléterons cette statistique par des observations de grande auto-agglutination que nous avons relevées dans la littérature médicale.

Auteurs		Sexe	Maladie
1. *Reimann*	1932	M	Myélome
2. *Brule-Hillemand-Bonnard*	1933	M	Gros foie avec ictère
3. *Manheims-Brunner*	1933	F	Leucémie myéloïde
4. *Benhamou-Nouchy*	1933	F	Splénomégalie, paludisme
5. *Thiodet-Ribere*	1934	M	Spléno et hépatomégalie
6. *Foord-Randall*	1935	M	Myélome
7. *Schumacher-Williams Coltrin*	1937	F	Myelome
8. *Michon-Grandpierre-Verain*	1938	M	Intoxication par des vapeurs d'essence
9. *Michon-Briquel-Lecoanet*	1938	M	Cirrhose hypertrophique
10. *Sezary-Kipper-Gharib*	1938	M	Crises de cyanose
11. *Gautier-Heimann-Laudat*	1939	M	Crises de cyanose, splénomégalie
12. *Galli-Mussafia*	1939	M	Cirrhose
13. *Sedallian-Monnet*	1939	M	Kala-Azar
14. *Despert*	1939		Cas relaté dans sa thèse

Caracteres de la grande auto-agglutination des hematies

1. L'agglutination a lieu par refroidissement (à la température ambiante).

2. Agglutination réversible par la chaleur à 37° (rarement à des températures plus élevées); ainsi le maintien du sang à 37° permet la numération et la détermination des groupes sanguins.

3. En refroidissant le sang, les globules rouges s'agglutinent de nouveau, mais, la plupart du temps, à un degré moindre. Cette agglutination est tout-à-fait différente de l'agglutination normale par le froid, signalée par *Landsteiner,* celle-ci se produisant de façon lente et minime sur la plupart des sangs vers 0°, pour disparaitre à 5°.

4. Le sérum des sangs auto-agglutinants possède un pouvoir d'agglutination marqué sur divers sangs humains, animaux, et même sur les spermatozoïdes.

5. D'une façon générale, les globules rouges lavés, déplasmatisés à plusieurs reprises perdent le pouvoir auto-agglutinant. En conséquence, il est possible de déterminer des groupes sanguins.

6. Le liquide de lavage acquiert le pouvoir agglutinant.

De façon générale, les sujets atteints de cette anomalie ne présentent pas d'isolysines ou d'autolysines. On remarque surtout ce phénomène chez des sujets atteints de maladie du foie ou du sang. Dans la trypanosomiase existe une petite auto-agglutination des hématies (la prise en grumeaux des globules rouges ne survient qu'après un certain temps, et en général microscopiquement).

Chez certains, il existe une inversion du rapport sérine sur globulines.

L'auto-agglutination n'est un phénomène, ni d'immunité, ni de défense; elle ne résulte pas de la fixation d'un anticorps sur un antigène puisqu'elle reparait par refroidissement même après un chauffage du sang ou du sérum à 55° (chauffage qui détruit le complément).

Enfin, il parait logique de conclure que ce phénomène est dû à des propriétés particulières du sérum.

Etude sur le sang total

L'action de la chaleur est remarquable: l'élévation de la température dissocie en effet les éléments agglutinés dans l'immense majorité des cas, ce qui, par un chauffage convenable du matériel d'expérience, permet la numération globulaire.

D'autre part, le phénomène est toujours réversible après refroidissement — même quand la température a été portée à 55° que le refroidissement ait été lent ou accéléré, en portant les tubes d'expérience sous un jet d'eau ou à la glacière. A propos de l'action du froid sur la production de l'auto-agglutination des hématies, les auteurs japonais *Seishiro-Iwai* et *Nin Meisai* ont suggéré une étiologie possible de la maladie de *Raynaud*. Ils supposent que des auto-agglutinines provoqueraient l'obstruction des petits vaisseaux par agglutination des hématies. Voici leur observation:

«Une femme de 78 ans entre à l'hôpital avec le diagnostic de néphrite aigue. L'examen du sang révéle l'agglutination des hématies par le sérum de la malade à la dilution de 1/400; à la suite de cette découverte, nous soupçonnons la maladie de *Raynaud*. Ce diagnostic est confirmé par l'interrogatoire, ainsi que par l'ex-

périence suivante: Nous reproduisons les crises typiques de la maladie de *Raynaud* en appliquant à la malade de la glace sur différentes parties du corps. A l'aide d'un fin tube capillaire et par aspiration du sang citraté à la température de 25° C, nous constatons que les hématies et le sérum ne sont pas séparés dans le tube. Si le tube capillaire est maintenu à la température de 5° C — dans de l'eau glacée — les hématies et le sérum sont séparés en maints endroits. L'examen du sang des capillaires du doigt au capillaroscope ne révèle aucune anomalie à 22° C; si nous faisons tremper ce doigt dans de la glace, nous observons en plusieurs endroits des brisures de la colonne sanguine, et, en même temps, la malade ressent une douleur. Si nous examinons au microscope cornéen les capilaires de la conjonctive: à 22° C, le courant sanguin est normal. Si nous baignons la conjonctive dans une solution physiologique refroidie à 4° C, la malade éprouve une douleur: au microscope cornéen, nous apercevons que le courant sanguin s'est arrêté; une observation plus attentive révèle la présence de caillots; si nous arrêtons le lavage, le courant sanguin se rement peu à peu à circuler».

Disparition de l'agglutination par la chaleur, réversibilité du phénomène par le refroidissement ne sont pas absolument constants, ce qui laisse à penser que les différents auteurs ne parlent pas toujours de la même variété d'agglutination.

Tout d'abord, en ce qui concerne la disparition de l'agglutination par la chaleur, presque tous les auteurs sont d'accord — et pour notre propre part, nous avons pu le constater — cette disparition est quasi constante. Toutefois, Ch. *Aubertin-Foulon-Bretey* remarquent que, chez leur malade, l'agglutination persiste avec les mêmes caractères après chauffage à 37° pendant 2 heures. Mais rien ne dit qu'elle n'aurait pas disparu à une température supérieure, quisque dans certaines observations, il a fallu parfois élever la température jusqu'à 55° qour réaliser l'homogénéité du sang. En ce qui concerne la réversibilité du phénomène, la constante ne parait pas moins absolue; chez notre malade, l'agglutination disparait par le chauffage; laissé à la température du laboratoire le sang ne donne plus d'agglutination macroscopique; si nous le portons à la glacière nous observons une agglutination microscopique. *Benhamou* et *Nouchy* rapportent que les hématies de leur malade désagglutinées par un chauffage à 40—45° n'agglutinaient plus à la température du laboratoire. De leur côté, *Sezary-Kipper-Gharib*

notent dans leur cas l'absence d'agglutination par refroidissement. Pour provoquer une nouvelle agglutination, chez leur malade, *Brule, Hillemand, Bonnard* ont du abaisser certains jours la température jusqu'à 7°.

La plupart des auteurs ont d'ailleurs retrouvé et la désagglutination par la chaleur et la réversibilité du phénomène par refroidissement. Nous pouvons donc en conclure qu'on les provoquerait probablement d'une façon constante en chauffant, puis en refroidissant à des températures convenables.

Etude des hematies deplasmatisees

Les hématies déplasmatisées par des lavages successives, soit dans l'oxalate neutre de potasse à 20 %, soit dans le sérum physiologique à 7 pour mille ne s'agglutinaient plus entre elles. On retrouve pour les hématies déplasmatisées la même action de la chaleur et la même réversibilité que pour les hématies accompagnées de leur plasma et dans des conditions également variables. Tantôt, dans le cas d'*Alexander* et *Thompson* ainsi que dans celui de *Benhamou* et *Nouchy* les hématies déplasmatisées ne s'agglutinaient plus entre elles, ce qui permettait la détermination du groupe sanguin. Tantôt, au contraire, chez le malade d'*Aubertin-Foulon-Bretey* ou chez celui de *Brule-Hillemand* et *Bonnard,* les hématies déplasmatisées continuaient à être agglutinées dans le liquide où on les recueillait après déplasmatisation. On pourrait penser que les hématies n'étaient pas suffisamment lavées, car après trois lavages pour le cas de *Brule-Hillemand-Bonnard* le liquide surnageant commençait à être fortement teinté de rose et le culot d'hématies devenait treès difficile à dissocier. Cette hémolyse empêchait une déplasmatisation suffisante.

Etude des proprietes du serum

La propriété agglutinante du sérum est le phénomène dominant; il est facile de mettre cette propriété en évidence en plaçant au contact du sérum pur, soit les hématies déplasmatisées qui ont cessé de s'agglutiner spontanément, soit des hématies dissociées par la chaleur. Il agglutine instantanément et d'une façon macroscopique ses propres hématies, mises directement à son contact sans lavage; il agglutine de la même manière les hématies des groupes II, III, IV, qu'il s'agisse d'hématies lavées ou non.

Brule-Hillemand-Bonnard ont noté dans leur cas une différence fondamentale avec l'auto-agglutination spontanée; contrairement à ce qui se passe pour les hématies recueillies dans les solutions salines, le phénomène n'est jamais réversible; ces hématies agglutinées par le sérum du malade, restent agglutinées quand on chauffe même jusqu'à 60°; aux environs de 40°, l'agglutination est même plus forte qu'auparavant. Mais, le refroidissement ne reproduit aucune modification dans l'état des hématies.

L'action du sérum dilué est semblable. Toutefois l'agglutination est de plus en plus atténuée à mesure que le taux de dilution augmente. Dans le cas où il y a agglutination, celle ci ne disparait pas par la chaleur, exactement comme lorsqu'il s'agit de sérum pur. Ce qui prouve que l'auto ou l'isoagglutinine n'agit pas à la façon d'un anticorps, puisque son action s'exerce même quand le complément du sérum a été détruit.

En outre de ces propriétés auto et iso-agglutinantes, *E. Debenedetti* a noté des propriétés hétéro-agglutinantes comparables à celles de tout sérum normal, mais qui s'en distinguent cependant à certains égards. Il existe d'abord une différence quantitative: tous les sérums agglutinent à des titres variant du $^1/_4$ au $^1/_{25}$; les sérums auto-agglutinants agglutinent beaucoup plus vite et beaucoup plus fortement que les sérums normaux, qu'il s'agisse de grains d'encre de chine, de globules de lait, de globules de graisse, de sérum chyleux. On constate surtout une différence qualitative: les sérums auto-agglutinants, à l'inverse des sérums normaux agglutinent les spermatozoïdes humains. D'abord, les spermatozoïdes, tout en restant mobiles, se groupent deux à deux par leur tête, soit parallélement, soit de front ou formant un angle plus ou moins ouvert. Puis, de nouveaux éléments, s'associent toujours par leur tête; après vingt minutes plus un seul spermatozoïde n'est libre. A 37° les spermatozoïdes s'agitent pour se détacher et s'éloignent les uns des autres, si on refroidit, les spermatozoïdes reprennent leur position et ainsi de suite. Les substances spermo-agglutinantes ne sont point isolables; les spermatozoïdes ne sont agglomérés que s'ils sont vivants et mobiles. Ils sont maintenus agglomérés jusqu'à leur mort.

Etude des serums etrangers sur les hematies auto-agglutinantes

Les résultats donnés par les différents auteurs sont variables. Chez le malade de *Michon-Grandpierre-Verain,* les hématies du sujet présentant le phénomène d'auto-agglutination sont agglutinées à chaud par les stock-sérums III et IV seulement; à froid, elles subissent l'auto-agglutination en présence du stock-sérum II comme en présence du sérum physiologique.

Les hématies déplasmatisées et lavées de la malade de *Benhamou-Nouchy* sont agglutinées par les sérums de différents sujets normaux.

Dans notre propre observation, le sang dilué dans du sérum physiologique chauffé, mis en présence des sérums normaux chauffés ne donne pas d'agglutination.

Chez la malade de *Kliger,* aucune agglutination ne se produit ni à la température de la salle, ni à 37°, lorsqu'il met en présence les hématies de la malade avec les sérums normaux.

Dans l'observation de *Brule-Hillemand-Bonnard,* les hématies déplasmatisées, chauffées à 34° pour faire cesser l'agglutination, puis mises au contact des sérums II, III, et IV ne sont agglutinées ni par III, ni par IV. Après une heure, une agglutination s'est produite dans le sérum du groupe II.

Etude chimique du serum auto-agglutinant

Benhamou et *Nouchy* ont les premiers attiré l'attention sur la modification des protéines du sérum et sur la formol leucogélification du sérum. Il existe un déséquilibre des protéines avec abaissement du chiffre du sérum albumine, une augmentation du chiffre des globulines, et par suite diminution du rapport S/G. Leur observation est remarquable à bien des égards, parce que ces modificitions sont rigoureusement contemporaines de l'auto-agglutination des hématies et qu'avant et après ce phénomène, les chiffres des protéines du sérum et le rapport S/G ont été normaux. Ils ont observé une auto-agglutination des plaquettes précédant l'auto-agglutination des hématies et disparaissant après elle.

Clough et *Richter* dès 1918 ont étudié les globulines du sérum. En précipitant les globulines par le sulfate d'ammoniaque, le sérum auto-agglutinant, privé des globulines n'agglutine plus. En pré-

cipitant d'abord les euglobulines par addition d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque à 36 volumes pour 100, puis en les dissolvant dans une solution physiologique, la solution contenant les euglobulines provoque une agglutination marquée des hématies lavées du malade à la température du laboratoire, semblable à l'agglutination produite par le sérum non traité. Les pseudo-globulines sont ensuite précipitées par addition d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque à 44 volumes pour 100; le précipité est lavé, filtré et dissous dans une solution physiologique, puis dialysé; cette solution de pseudo-globulines ne produit aucune agglutination lorsqu'on la met en présence des hématies du malade déplasmatisées et lavées. Enfin, en expérimentant sur le sérum duquel, on a séparé les euglobulines et les pseudo globulines, ce sérum ne donne aucune agglutination. Les auto-agglutinines sons donc associées aux euglobulines du sérum.

Chez le malade de *Thiodet-Ribere,* il existe un déséquilibre important des protéines du sérum, avec une augmentation marquée des globulines, et surtout des euglobulines.

Voici l'étude faite par ces auteurs sur le siège des auto-agglutinines:

»Le sang est prélevé sans anti-coagulant; nous séparons le plasma des hématies; les hématies sont soigneusement lavées à l'eau physiologique«.

1. Les hématies prélevées à la pipette et diluées dans du sérum de *Hayem* ne sont pas agglutinées.

2. Les hématies lavées et mises en présence de plasma de différents sujets normaux ne s'agglutinent plus.

3. Les hématies lavées de sujets normaux, mises en présence de plasma auto- agglutinant sont agglutinées.

4. En chauffant le plasma à 56° pendant 30 minutes, l'agglutination persiste.

5. Les globules rouges de mouton, lavés, mis en présence de plasma, ne sont pas agglutinés. En sensibilisant ces hématies de mouton par du sérum anti-mouton, il y a agglutination.

Le plasma du malade contient donc des agglutinines auto et iso-agglutinines, et même des hétéro-agglutinines, à condition de sensibiliser les globules rouges de l'espèce animale considérée; les agglutinines sont thermostables.

Poussant plus loin la différenciation:

1. Les globulines du plasma, séparées, puis redissoutes, en respectant les proportions initiales, donnent avec les hématies normales une agglutination.

2. Le plasma débarrassé des globulines ne donne plus d'agglutination. Nous avons fractionné les globulines, en euglobulines et pseudo-globulines. Les deux fractions reprises par du sérum physiologique, agglutinent chacune des globules rouges normaux. Nous avons ensuite purifié les globulines par plusieurs précipitations et redissolutions successives, en recueillant chaque fois les eaux de lavage: nous avons remarqué que les globulines redissoutes ne donnent plus d'agglutination; les premières eaux de lavage la donnent nettement, les deuxièmes très légèrement, et les troisièmes ne la donnent plus.

Après cette première série d' expérience, nous concluons que:

1. Les agglutinines sont des substances contenues dans le plasma.

2. Elles sont adsorbables électivement par les globulines.

3. Elles peuvent être récupérées par simple lavage des globulines. »

Un tel déséquilibre des protéines du sérum est également signalé dans l'observation de *Gautier-Heimann-Laudat,* dans celle de *Sedallian* et *Monnet,* ainsi que dans la notre.

Par contre, chez le malade de *Sezary-Kipper-Gharib,* les rapports sont normaux. Les autres auteurs n'ont pas publié d'étude chimique du sérum sanguin de leurs malades.

E. Debenedetti se demandait, si, à la base du processus d'auto-agglutination des hématies, il n'existait pas un déséquilibre physico-chimique; et si, un facteur important de son mécanisme ne se trouvait pas dans les globulines. A l'appui de cette hypothèse, avons nous-mêmes relevé dans les publications médicales américaines de ces dernières années, plusieurs cas de myélomes avec phénomène d'auto-agglutination des hématies, associé à une hyperprotéinémie portant sur les globulines et le fibrinogène. *Reimann* en 1932, a attiré l'attention sur le fait que, l'auto-agglutination des hématies est souvent le résultat d'une hyperprotéinémie avec augmentation du chiffre des globulines et du fibrinogène. Mieux, dans un cas la présence de l'auto-agglutination rendant impossible la numération globulaire et la détermination du groupe sanguin du malade, *Reimann* fut conduit à étudier les protéines du sérum, et,

trouvant une hyperprotéinémie, il suspecta un myélome: diagnostic qui fut vérifié ultérieurement par l'évolution de la maladie.

La résistance globulaire au cours de la grande auto-agglutination est tantôt abaissée, tantôt normale, suivant qu'il existe ou non un processus hémolytique.

La vitesse de sédimentation d'après *E. Debenedetti* est accélérée dans les sangs auto-agglutinants. Chez la malade de *Benhamou-Nouchy,* la vitesse de sédimentation est très accélérée avant l'apparition de l'auto-agglutination; mais après l'apparition de ce phénomène, elle est loin d'être favorisée, elle devient difficile à enregistrer.

Les leucocytes ne sont jamais agglomérés. Toutefois, en raison des amas d'hématies, leur numération précise n'est guère possible sans chauffage préalable des hématies, un certain nombre d'entre eux pouvant être dissimulés par les amas de globules rouges.

Les plaquettes ne présentent rien de particulier, sauf dans l'observation de *Benhamou-Nouchy,* où l'agglutination a constitué un phénomène prédominant. Elle a, en effet, précédé l'agglutination des hématies, elle lui a survécu un certain temps. Le chauffage du liquide de dilution à 55° n'arrivait pas à dissocier les amas de globulins, l'augmentation du taux de dilution des solutions de citrate de soude à 10 %, d'oxalate à 2 % ... dans lesquelles les plaquettes étaient recueillies (ou son abaissement) ne modifiait en rien cette grande auto-agglutination des plaquettes.

Le temps de coagulation, le temps de saignement, la rétraction du caillot, se font normalement, sauf en cas de lésions associées.

Chapitre III

OBSERVATIONS

Nous présentons quelques observations sur lesquelles s'appuie en grande partie notre travail.

Trois observations de grande auto-agglutination des hématies au cours de cirrhoses:

1. Cas personnel observé dans le service de notre Maître M. Le Professeur *Bonnin.*

2. Observation de *Brule-Hillemand-Bonnard.*

3. Observation de *Galli-Mussafia.*

Deux observations de grande auto-agglutination au cours d'ictère hémolytique:

4. Cas de *E. Debenedetti* (ictère hémolytique congénital).

5. Cas d' *Aubertin-Foulon-Bretey* (ictère hémolytique acquis).

Trois observation de myélomes avec phénomène d' auto-agglutination des hématies:

6. Cas de *Reimann.*

7. et 8. Cas de *Foord-Randall.*

Trois observations où le phénomène d'auto-agglutination est constaté chez des sujets présentant des crises de cyanose des extrêmités:

9. Cas de *Gautier-Heimann-Laudat.*

10. Cas de *Sezary-Kipper-Gharib.*

11. Cas de *Hanns-Sommer.*

Enfin neuf observations où le phénomène d'auto-agglutination est noté dans diverses maladies:

12. et 13. Leucémie myéloïde (cas de *Alexander-Thompson* et cas de *Mannheims-Brunner*).

14. Splénomégalie douloureuse et paludisme *(Benhamou-Nouchy).*

15. Kala-Azar *(Sedallian-Monnet).*

16 et 17. Anémie pernicieuse et anémie secondaire par hémorragies externes (cas de *Cohen-Jones* et cas de *Kliger*).

18. Broncho-pneumonie et insuffisance mitrale *(Clough-Richter).*
19. Anémie et leucémie atypique *(Boxwell-Bigger).*
20. Intoxication par inhalation de vapeurs d'essence *(Michon, Grandpierre, Verain).*

Observation I

(Cas personnel observé dans le service de Mr. Le Professeur *Bonnin* et présenté à la Société *Anatomo-Clinique* de *Bordeaux* par MM. *Bonnin-Dubarry-Dulong De Rosnay,* Séance du 8 Mai 1944).

Guillaume M. . . ., âgé de 46 ans, cantonier à *Salles* (Gironde), est entré le 10 Décembre 1943, salle 22 pour hépatomégalie et subictère.

Le début de la maladie remonterait à 1916: à la suite d'un refroidissement contracté sur le « Front », le malade présente, à cette époque, un ictére fébrile de courte durée. En 1918, à la suite d'une grippe, il se plaint périodiquement, en hiver, de douleurs dans l'hypochondre droit et d'anorexie. En 1939—1940, ces malaises s'accroissent. En 1941, quelques poussées de subictère. En 1942, apparition d'oedème malléolaire et d'une grande asthénie; au mois de Février, il présente une importante épistaxis, nécessitant un tamponnement; hospitalisé dans le service de Mr. Le Professeur Portmann, il fait d'importantes poussées fébriles avec subictère, hépatalgie, prurit et glycosurie. Une cure de stovarsol, effectuée en Juillet 1943, améliore considérablement son état. Mr. Le Professeur *Dubarry,* consulté, diagnostique une cirrhose hypertrophique ictérigène. Le prurit disparait à la suite d'injections d'extrait d'artichaut, et d'extraits hépatiques. L'interrogatoire nous apprend encore que le sujet présente souvent des crises de cyanose des extrêmités parfois douloureuses, au cours de l'hiver. Il a eu une adénite cervicale droite, un adéno-phlegmon (dit-il) qui a été opéré; une masse indurée pluriganglionnaire persiste depuis. Grand consommateur de vin (3 à 4 litres pa jour), le malade nie toute atteinte vénérienne. Il a un enfant de 20 ans, en bonne santé, son hérédité n'apprend rien d'intéressant.

A l'examen: le malade amaigri, subictérique, est très fatigué et a peu d'appétit. L'abdomen est ballonné, l'ombilic déplissé, mais il n'existe pas d'ascite; on note une légère voussure de l'hypochondre droit, le foie est très gros: son bord supérieur est au niveau

du V^e^ espace intercostal, le bord inférieur arrive à l'ombilic, il est dur, lisse, régulier et peu douloureux; rate juste percutable; selles normales à l'examen coprologique; quelques hémorroides d'apparition récente. Les réflexes sont normaux; pas de signe *d'Argyll-Robertson*. Tension artérielle (10—5) au *Pachon*. Les urines sont foncées (avec des traces d'urobiline et de sels biliaires); 0,02 gr. d'albumine. Dans le sang: urée: 0,28 gr., glucose: 1,16 gr., cholesterol: 3 gr. Réaction de *Fouchet* positive. Bilirubine indirecte 14 unités (ultérieurement 17 unités); résistance globulaire normale. Réaction B. W., Meinicke, Kahn, négatives. De l'adénopathie cervicale, une biopsie montre des lésions inflammatoires et nécrotiques caséeuses; en deux points il y a des cellules de *Langhans*.

A l'occasion de la numération globulaire, on s'est aperçu du phénomène de la grande auto-agglutination des hématies, ce qui rend la numération impossible. Par un chauffage convenable du matériel, la numération montre une anémie marquée: globules rouges: 2.960.000, globules blancs: 5.200.

Epreuves d'exploration fonctionelle du foie: au benzoate de soude: concentration faible et retard de l'élimination; galactosurie provoquée: élimination dans les 4 échantillons (traces dans les 3^e^ et 4^e^ échantillons).

Examen du sérum sanguin: Vernes-résorcine: 35

Protéines:	90 gr.
Sérine:	28,8 gr.
Globulines:	61,2 gr.
S/G:	0,47
Lipides:	6,25 gr.

Epreuve au rouge congo: 20 % de fixation.

Myélogramme: normal dans l'ensemble. Peu de formes jeunes de la lignée rouge. Légère augmentation du taux des plasmocytes (7 %).

Evolution de la maladie: Peu à peu il y a aggravation de certains signes: l'ictère a foncé, l'anorexie a augmenté, le foie a grossi. Au début de Mars 1944: épistaxis, cédant à une série d'injections de vitamine K. Un tubage duodénal retire peu de bile. L'examen radiologique des voies biliaires ne montre rien de particulier.

Etude du phénomène de la grande auto-agglutination des hématies:

Etude sur le sang total

Le sang est recueilli dans une pipette à numération globulaire. Il est dilué ensuite dans le liquide de *Marcano:* au lieu du mélange homogène ordinaire, nous voyons immédiatement se former de petits paquets rougeâtres comparables à de la brique pilée. L'agitation ne modifie en rien la formation de ces agglomérats.

Examiné au microscope, le sang montre les hématies adhérentes les unes aux autres, en groupes plus ou moins importants et de forme variable. Chaque groupe se compose d'au moins 5 à 6 hématies. Si nous venons à appuyer sur la lamelle (le sang étant examiné entre lame et lamelle) les groupes d'hématies n'ont pas tendance à se diviser.

Action de la chaleur: Si nous prenons la pipette contenant le sang dilué dans le liquide de *Marcano,* et, si nous portons une goutte de ce mélange dans la cellule d'un hématimètre, nous retrouvons, au microscope, le même aspect d'agglomérat que nous venons de décrire. Si nous plaçons l'hématimètre sur une plaque chauffante à 37°, si nous regardons ensuite au microscope, nous constatons que tous les agglomérats ont disparu. La numération globulaire est devenue possible. Si le sang est recueilli sur un matériel entièrement chauffé (pipette, liquide de *Marcano* . . .), l'agglutination ne se produit plus. Laissé à la température du laboratoire, le mélange: sang-liquide de *Marcano,* ne donne plus d'agglutination macroscopique; il en est de même, si nous portons ce mélange à la glacière, mais dans ce dernier cas l'agglutination se manifeste microscopiquement.

Réaction du groupe: Le sang est dilué dans du sérum physiologique chaud, et mis en présence de sérums chauffés, pas d'agglutination. Si nous isolons les hématies des groupes II, III et IV, si nous les chauffons au bain-marie à 34°, si nous les mettons ensuite en présence du sérum du malade sur lame chauffée, l'agglunation se produit avec les groupes II et III, le sujet est donc du groupe IV. Si nous laissons refroidir, il y a agglutination dans les trois groupes.

Etude du sérum du malade: La précédente expérience a porté sur les propriétés agglutinantes du sérum, le sérum chauffé à 55°, conserve encore ses propriétés agglutinantes; tant que le sérum ne se coagule pas, les propriétés persistent.

La résistance globulaire est normale, nous voyons se former dans les tubes des agglomérats, mais nous ne constatons pas d' hémolyse anormale.

Etude de la réaction d'agglutination: (d'après *Sohier* «Mononucléose infectieuse» *Masson* 1943).

Matériel: 3 séries de 9 tubes du type Vernes.

2 antigènes pour les épreuves d'adsorption des agglutinines (extrait d'hématies de boeuf et extrait de rein de cobaye).

Réaction: On chauffe le sérum à expertiser (préalablement centrifugé s'il n'est pas clair) à 56° pendant 30 minutes. On prépare 3 séries de 9 tubes étiquetées A, B, C.

A: épreuve quantitative.

B: épreuve d'adsorption par les hématies de boeuf.

C: épreuve d'adsportion par le rein de cobaye.

Avec une pipette, on dépose 0,5 cc d'eau physiologique dans tous les tubes, (sauf dans le premier de chaque série).

Dans trois autres tubes étiquetés a, b, c, on met 0,2 cc de sérum à expertiser additionné de 0,8 cc d'eau physiologique au tube a; 0,8 cc d'extrait d'hématies de boeuf au tube b; 0,8 cc d'extrait de rein de cobaye au tube c.

Les deux tubes b et c sont laissés 1 heure à la température du laboratoire (en ayant soin d'agiter toutes les 15 minutes).

1. Epreuve quantitative (Série A): On ajoute au 1e et au 2e tube de la série A 0,25 cc de sérum précédemment dilué au ⅕ dans le tube a. Bien mélanger le sérum dilué et l'eau physiologique 0,25 cc qui se trouve déjà dans le 2e tube. Puis prélever 0,25 cc du mélange et le reporter dans le 3e tube, et ainsi de suite jusqu'au 9e tube dont on prélévera 0,25 cc qui seront rejetés. On ajoutera dans chaque tube 0,1 cc de suspension d'hématies de mouton à 2 % et on mélangera par agitation.

2. Epreuve qualitative (Série B et C): Après 1 heure de contact des mélanges faits précédemment dans les tubes b et c, on centrifuge les 2 tubes pendant 10 minutes à 1.500 tours environ. On prélève le liquide surnageant avec une pipette et on place dans les tubes b' et c'.

Pour la série B on ajoute au premier et au 2e tube 0,25 cc de la dilution du tube b' représentant le sérum après essai d'adsorption; puis on reporte après mélange 0,25 cc du 2e tube dans le 3e tube comme pour la série A, on rejette 0,25 cc du 9e tube.

Pour la série C, on procède de même à partir de la dilution du tube c. On met ensuite dans chaque tube de la série B et C 0,1 cc de la suspension d'hématie de mouton à 2 %. On agite et on laisse à la température du laboratoire.

Lecture: Deux heures après la fin de la dernière répartition (nouvelle lecture 24 heures après).

On apprécie l'intensité de la réaction en chiffrant 4. 3. 2. 1.

4: Hématies agglutinées en un seul placard difficilement dissociable.

3: Hématies agglutinées en gros amas épais dans un liquide clair.

2: Agglutinats formant de petits grains dans un liquide un peu teinté.

1: Ceux où l'agglutination en grains fins ne se voit qu' au miroir concave.

Voici les résultats obtenus chez notre malade:

I. — Epreuve quantitative (A):

Taux de dilution du sérum:

1/5-	1/10-	1/20-	1/40-	1/80-	1/160-	1/320-	1/640	1/1280
4	4	4	4	3	3	3	2	2

(valeur de l'agglutination).

II. — Sérum après épreuve d'adsorption des agglutinines par les hématies de boeuf (B).

Valeur de l'agglutination: 3— 2— 2— 2— 2— 1— 1— 1— 1—

III. — Sérum après épreuve d'adsorption des agglutinines par le rein de cobaye (C).

Valeur de l'agglutination: 3— 2— 2— 2— 2— 1— 1— 0— 0—

De ces expériences, nous en déduisons que:

1e Dans l'ensemble, il existe une forte agglutination; cette agglutination persiste jusqu'à une dilution du sérum à 1/320 dans la 3e épreuve d'adsorption des agglutinines par le rein de cobaye.

2e Les auto-agglutinines ne sont pas spécifiques; elles diffèrent des anticorps de *Forssman* (adsorbées par le rein de cobaye), et des agglutinines spécifiques de la mononucléose infectieuse (adsorbées par les hématies de boeuf et non par le rein de cobaye).

Le malade est sorti de l'hôpital au mois d'Avril 1944. Les nouvelles que nous avons reçues nous ont appris que son état est très aggravé du fait de sa cirrhose. Nous ne pensons pas cependant que le phénomène d'auto-agglutination des hématies ait une signification pronostique quelconque, tandis que *Aubertin, Foulon, Bretey,*

Michon, Briquel, Lecoanet prétendent que la constation de cette anomalie, chez un cirrhotique implique un pronostic fatal à assez brève échéance.

Observation II

(Brule-Hillemand-Bonnard)

M. V.... Jules, âgé de 42 ans, entré à l'hôpital *Tenon* pour hépatomégalie et ictère.

Nous nous trouvons devant un malade amaigri et jaune, se plaignant d'épistaxis fréquentes. L'ictère est léger quoique généralisé. Les urines foncées contiennent de la bilirubine, de l'urobiline et des sels biliaires. Les selles sont un peu décolorées.

A l'examen: Le foie est gros, dur, irrégulier; pas d'ascite; la rate est percutable et palpable un peu au-dessous des fausses côtes. Les réflexes achilléens et rotuliens sont abolis, le réflexe photomoteur, conservé. Pression au *Vaquez* (9,5— 6). La réaction de *Bordet-Wassermann* est négative dans le sang. Le malade n'avoue pas d'excès alcoolique. L'hépatomégalie remonte à 1928 avec douleurs dans le flanc droit et ictère passager. Entré dans le service du Professeur *Carnot* en Janvier 1929, on constata en outre une perforation de la cloison nasale en évolution (B. W. pratiqué est négatif dans le sang et partiellement positif dans le liquide céphalo-rachidien). La numération globulaire donna alors sans difficulté 5.060.000 hématies et 22.000 leucocytes.

Les examens de laboratoire ont montré d'emblée l'existence d'une auto-agglutination des hématies qui se produit dès que le sang est sorti de l'organisme et quelque soit le milieu dans lequel il est recueilli. L'étude sur le sang total montre une agglutination macroscopique dans différentes solutions — même à une dilution 1/200—. Une température de 34 à 40° dissocie les amas d'hématies, le phénomène est réversible après refroidissement, même quand la température a été portée à 55°. Etude sur les hématies déplasmatisées: Les auteurs n'ont pu faire que 3 lavages (à cause de l'hémolyse), les hématies restent agglutinées. Etude sur le sérum: le sérum pur agglutine ses propres hématies et celles des groupes II, III, IV (le phénomène n'est jamais réversible, même quand on chauffe jusqu' à 60°); avec le sérum dilué: l'agglutination est d'autant moins marquée que la dilution est grande, à une dilu-

tion au 1/100 on n'observe plus d'agglutination, ni macroscopiquement, ni microscopiquement.

Action des sérums étrangers sur les hématies du malade: Les sérums des groupes II, III, IV agglutinent immédiatement et le phénomène n'est pas réversible par chauffage. Les hématies déplasmatisées, puis chauffées à 34° pour faire cesser l'agglutination, ne sont agglutinées ni par le sérum du groupe III, ni par le groupe IV. Au bout d'une heure, une agglutination s'est produite dans le sérum du groupe II.

Etude chimique du sérum sanguin:

	13 Janvier	9 Février
Proteines	90,50 gr.	94,60 gr.
Sérine	23 gr.	27 gr.
Globulines	67,50 gr.	67,60 gr.
S/G	0,34 gr.	0,40 gr.
Lipides	5 gr.	4,40 gr.
Cholestérol	1,22 gr.	1,18 gr.

Bilirubine *(Fouchet)* 1/23000; urée 0,29 gr.; formol-gélification positive au bout de 2 minutes. Numération globulaire (après chauffage du matérial à 37°, hématies 2.870.000, leucocytes 11.100, plaquettes 495.180, hémoglobine 75 %. Formule leucocytaire: polynucléaires neutrophiles 81 %, éosinophiles 0, lymphocytes 11 %, mononucléaires moyens 5 %, formes de transition 3 %. Résistance globulaire recherchée avec le sang total (car les hématies s'altèrent trop facilement par le lavage et la centrifugation) H1: 56, H2: 50, H3: 36; temps de saignement 4 minutes, temps de coagulation 17 minutes. Il n'y a pas de signe du lacet, pas d'iso ou d'autolysines.

Observation III

(Galli-Mussafia)

Il s'agit d'un homme âgé de 62 ans qui présente une cirrhose avec le phénomène de la grande auto-agglutination des hématies. Le sujet est alcoolique, il est atteint de crises de coliques hépatiques. A l'examen, on trouve un gros foie, avec subictére, un signe de *Murphy;* rate normale; pas d'ascite. Albuminurie, urobilinurie. B. W. négatif dans le sang. La numération est impossible par agglutination immédiate des hématies. Les auteurs ont observé que le sérum du malade agglutine encore à la dilution de 1/8000

ses propres hématies et les hématies des autres groupes; phénomène non réversible à la température de 37°; en réchauffant légèrement le sang total au bain-marie, l'auto-agglutination cesse à la température de 25°, le phénomène est révesible par refroidissement. Ils parviennent à priver le sérum du pouvoir agglutinant par des expériences d'épuisement et d'adsorption, et ils le fixent sur les globules rouges, puis dans une solution physiologique. La vitesse de sédimentation est plus rapide à 0° qu'à 37°.

Observation IV

(E. Debenedetti)

Le malade âgé de 33 ans est vu au printemps 1926: sa peau a une coloration jaune sale, ses urines contiennent une grande quantité de pigments biliaires et des traces d'urobiline. La rate et le foie sont gros. Réaction *Van den Bergh* directe avec début prompt et terminaison retardée; taux du sérum en bilirubine: 1.100.000. Les selles sont normales.

On constate l'existence de la grande auto-agglutination des hématies chez ce malade et chez une de ses soeurs présentant une symptomatologie fruste d'ictère hémolytique. La numération globulaire après chauffage du matériel a donné les résultats suivants: Hématies 2.500.000; leucocytes: 5.000; hémoglobine: 33 %; formule leucocytaire normale; présence de nombreuses hématies granulo-filamenteuses et de microcytes. Résistance globulaire sur les hématies déplasmatisées Mn: 0,56; Mx: 0,26. L'auteur étudie l'action du sérum auto-agglutinant sur les spermatozoïdes humains, cette action est spécifique.

Observation V

(Aubertin-Foulon-Bretey)

Le malade âgé de 66 ans présente des épistaxis abondantes, une splénomégalie, un léger subictére des conjonctives et de la peau.

L'examen montre des tâches rubis et un semis purpurique discret sur le corps; la rate et le foie sont gros; les urines ont une couleur acajou avec présence d'urobiline; le signe du lacet est positif. Temps de saignement 22 minutes; temps de coagulation veineuse 36 minutes, pas de rétraction du caillot. Cholestérolémie 0,25 gr.,

azotémie 1,06 gr. Nombreuses hématies granuleuses dont le taux cependant ne dépasse pas 10 % ; la résistance globulaire étudiée sur les hématies déplasmatisées débute à 0,49, elle est totale à 0,32. Le sérum du malade agglutine ses propres hématies lavées et celles des autres groupes. Absence d'hémolysine. L'épreuve de *Donath, Landsteiner* est négative, l'épreuve de *Kolmer* ne donne pas d'hémolyse avec les globules rouges des groupes I, II et IV, il y a une légère hémolyse avec les hématies du groupe III et les hématies du malade.

Observation VI

(Reimann)

C. N. . . ., âgé de 46 ans, est entré à l'hôpital, le 13 Octobre 1931 avec le diagnostic d'arthrite chronique.

Le début de la maladie remonte à 1930. Le malade se plaint d'asthénie, de douleurs au niveau des chevilles pendant plusieurs mois. Au cours de l'année 1931, il ressent de nouvelles douleurs, d'abord à la cheville droite, pendant 2 ou 3 jours, puis à sa cheville gauche, aux épaules, aux coudes, aux mains. Il a maigri de 16 kilogs depuis les premiers symptômes.

A l'examen, la rate et le foie sont palpables. Pas de température, pouls: 80; albuminurie (absence d'albumine de *Bence-Jones*); P. S. P.: 45 % au bout de 2 heures. B. W. négatif dans le sang. La radiographie montre des signes d'arthrite chronique. Le 12 Décembre, la numération globulaire s'effectue sans difficulté: hématies 3.900.000, leucocytes 6.000, hémoglobine 54 %, plaquettes 120.000, polynucléaires neutrophiles 52 %, lymphocytes 40 %. Le 18 Décembre, la numération globulaire est devenue impossible par suite de l'agglutination des hématies. L'agitation ne dissocie pas les amas formés. Le sérum du malade agglutine les hématies de tous les donneurs. Les globules rouges du sujet n'agglutinent pas le sérum du groupe II. Temps de saignement 1,5 minute, formation du caillot après 7 minutes (il n'est pas rétractil à la 4e heure): sédimentation complète des hématies en 10 minutes. Les protéines du plasma sont augmentées de 12 % (avec 5,48 % de fibrinogène, 2,37 % d'euglobulines, 1,47 % de pseudo-globulines et 0,9 % de sérine; calcémie: 18 mgr. %.

Observation VII et VIII

(Foord-Randall)

Observation VII. A. P. . . ., âgé de 57 ans a été adressé par son médecin au «Garfield Hospital», le 5 Février 1935. Il a maigri de 15 kilogs en 6 mois et il se plaint de plus en plus d'asthénie. Le malade n'a pas d'appétit, et depuis ces derniers mois, il vomit. Plusieurs médecins ont porté le diagnostic de cancer de l'estomac. Le malade ne souffre pas, il est anémié.

A l'examen: température 98° F., pouls: 88. La rate et le foie sont normaux, il n'y a pas d'oedème des membres inférieurs. Présence d'albumine de *Bence-Jones* dans les urines, avec de nombreux cristaux d'acide urique. Examen du sang le 7 Février: hématies 1.140.000, leucocytes 6.500 (polynucléaires neutrophiles 59 %, lymphocytes 21 %, monocytes 14 %, un myélocyte et 4 cellules anormales). Le sang dilué dans la solution de *Hayem* n'est pas homogène; des amas se forment et rendent impossible la numération globulaire; il y a anisocytose et poïkilocytose; sédimentation complète après 20 minutes. Le sérum du malade agglutine les hématies du groupe III; agglutination marquée pour les hématies des groupes II et IV. Les temps de coagulation et de saignement sont normaux, le caillot est rétractil.

Examen chimique du sérum (pour 100cc de sang): Protéines: 18,37 gr., sérine: 6 gr., globulines: 11,9 gr., fibrinogène: 0,47 gr., acide urique: 0,020 gr., créatinine: 0,005 gr., calcium: 0,014 gr. La radiographie du crâne, des côtes et du rachis révèle l'existence de myélomes multiples.

Observation VIII: W. N. . . ., âgé de 56 ans, est adressé par son médecin, le 22 Décembre 1934 à «*l'Alhambra Hospital*» pour malaises, amaigrissement et asthénie, qui durent depuis un an, et qui se sont aggravés au cours de ces derniers mois. Le malade n'a pas d'appétit, mais il ne souffre pas. Il a des palpitations et de la dyspnée d'effort.

A l'examen: on se trouve en présence d'un sujet pâle et amaigri. Pas d'oedème, ni d'ictère. Température: 98° F; pouls: 100. Dans les urines, on découvre des traces d'albumine de *Bence-Jones*. Examen du sang: hémoglobine 46 %, globules rouges 2.900.000, leucocytes 21.000, plaquettes 180.000; formule leucocytaire: polynucléaires neutrophiles 29, éosinophiles 28,5, basophiles 0,5, lymphocytes 13, monocytes 3,5, myéloblastes 0,5, myélocytes neutrophiles

0,5, myélocytes éosinophiles 3,5. Dans le sang dilué, il y a de nombreux amas d'hématies. Les globules rouges du malade appartiennent au groupe II. Son sérum agglutine les hématies des groupes II et IV; agglutination marquée pour les hématies du groupe III. La sédimentation est accélérée.

Examen chimique du sérum (pour 100cc de sang): Protéines: 12,74 gr., sérine: 2,87 gr., globulines: 9,38 gr., fibrinogène: 0,47 gr., acide urique: 0,007 gr., créatinine: 0,002 gr., calcémie: 0,009 gr. L'association de l'hyperprotéinémie et de l'auto-agglutination des hématies a fait soupçonner l'existence de myélomes multiples. Pourtant l'examen radiographique des côtes, des vertèbres, et du crâne ne révèle aucune anomalie.

Le sujet quitta l'hôpital pour entrer 2 mois plus tard, moribond au «Los Angeles C. G. Hosp.». On retrouva encore l'auto-agglutination et les éléments anormaux dans la formule leucocytaire. Le malade mourut 24 heures après son admission.

Observation IX

(Gautier-Heimann-Laudat)

Un homme âgé de 32 ans présente le phénomène de grande auto-agglutination des hématies, avec crises de cyanose, subictére et splénomégalie. L'examen chimique du sérum montre un déséquilibre considérable des globulines: Protéines: 92,90 gr., sérine: 39,25 gr., globulines: 53,65 gr., S/G: 0,73 gr., euglobulines (méthode de *Howe*): 15,30 gr.

Les réactions de formol-gélification et de Chopra-Gupta à l'uréastibamine sont positives. Temps de saignement 5,5 minutes, temps de coagulation 61 minutes, caillot irrétractil, résistance globulaire H1: 0,44, H3: 0,34; numération globulaire: hématies 3.320.000, plaquettes 320.000, leucocytes 10.600 (avec polynucléaires neutrophiles 31 %, éosinophiles 1,5 %, mononucléaires 23,5 %, lymphocytes 7 %, monocytes 27 %. Les auteurs signalent l'action favorable de la radiothérapie sur la splénomégalie, sur le déséquilibre des protéines du sérum et sur les réactions de formol-gélification et de Chopra. L'auto-agglutination n'est pas modifiée par la radiothérapie.

Observation X

(Sezary-Kipper-Gharib)

Les auteurs présentent leur malade, âgé de 60 ans, comme atteint de maladie hémolytique, avec grande auto-agglutination des hématies, de livedo annularis et de crises de cyanose.

A l'examen: Le sujet est pâle et subictérique, le foie et la rate sont gros. Le taux des protéines du sérum est normal. On observe une diminution de la résistance globulaire. Les auteurs ont remarqué que le sérum placé au contact d'hématies chauffées, les agglutine. Chauffé, ce même sérum, mis en présence d'hématies refroidies ne les agglutine pas.

Contrairement à la règle, l'agglutination n'est pas réversible chez ce malade (après refroidissement, elle ne se reproduit pas).

Observation XI

(Hanns-Sommer)

François A...., âgé de 45 ans, entre en Janvier 1938 dans le service du Pr. *Merklen*. Depuis quelques temps, il présente de curieuses manifestations, lorsqu'il s'expose au froid: les extrêmités (pieds, mains, nez, oreilles) prennent une teinte cyanotique. Quelques heures après, les urines présentent une couleur brune et donnent les réactions du fer (il s'agit d'une hémoglobinurie provoquée par le froid). Le phénomène de cyanose apparait rapidement et progressivement accompagné d'une sensation assez douloureuse. Il persiste aussi longtemps que le sujet s'expose au froid. S'il revient à la température de la salle, les troubles disparaissent progressivement, après 10 à 20 minutes.

Chez ce malade, en outre, l'auto-agglutination des hématies se produit. Les auteurs estiment que l'hémoglobinurie est un épiphénomène facilement explicable par l'agglutination et la destruction globulaire.

Observation XII

(Alexander-Thompson)

Un homme, âgé de 48 ans, est hospitalisé le 13 Avril 1925 pour fatigue, pâleur, oedème des membres inférieurs.

Dans ses antécédents, rien à signaler jusqu'à l'âge de 25 ans: à ce moment, il a été atteint de plusieurs crises douloureuses localisées

à la fosse iliaque droite. Il a souffert de nouveau à 34 ans (les douleurs sont localisées à la partie supérieure de l'abdomen). A 45 ans il a présenté un accès fébrile à l'occasion d'un refroidissement, avec des douleurs au niveau des doigts, des avant-bras, des orteils, de la jambe, de la figure. S'il s'expose au froid, une cyanose des extrêmités apparait, et, en même temps les urines prennent une couleur porto.

Les examens de laboratoire: la numération globulaire est difficile du fait de l'auto-agglutination des hématies. Par chauffage du matériel, on arrive à faire une numération approximative: les hématies ont diminué d'un million, les leucocytes varient entre 24 et 45.000 (avec polynucléaires neutrophiles 19 %, éosinophiles 1 %, lymphocytes 30 %, lymphoblastes 25 %, myélocytes 7 %, myéloblastes 11 %. L'hémolyse débute à 0,46 est complète à 0,38; le caillot se rétracte normalement.

Observation XIII

(Manheims-Brunner)

A. Z. . . ., est admise dans le service de médecine au «Lenox Hill Hospital» avec des signes d'une leucémie myéloïde. L'auto-agglutination des hématies se révèle à l'occasion de l'étude des groupes sanguins avant la transfusion. L'étude portant sur les hématies lavées a permis de classer la malade dans le groupe 0; le sérum de la malade agglutine ses propres globules rouges à la température de la salle. L'agglutination disparait à la température du corps, les hématies lavées de la malade ne sont pas agglutinées par le sérum du goupe 0, alors que les hématies du groupe 0 le sont par le sérum de la malade.

Observation XIV

(Benhamou-Nouchy)

Une femme âgée de 30 ans, présente une splénomégalie douloureuse à son entrée dans le service le 10 Octobre 1931.

Les examens hématologiques faits le 3 Décembre donnent les résultats suivants: hématies 2.680.000, hémoglobine 75 %, réticulocytes 2,80, leucocytes 2.220 (avec polynucléaires neutrophiles

48 %, mononucléaires 40 %, lymphocytes 12 %, Résistance globulaire sur le sang total Hi: 48, Ht: 38; sur les globules lavés Hi: 48, Ht: 40. Sédimentation globulaire initiale 225 mm., au bout de 30 minutes 175 mm., au bout d'une heure 135 mm., au bout de 2 heures 10 mm.

Protéines du sérum: protéines 70 gr., sérine 35 gr., globulines 35 gr., S/G 1.

Splénectomie pratiquée le 19 Décembre: on trouve des hématozoaires dans le sang. Le 24 Décembre apparait la grande auto-agglutination des plaquettes, suivie de la grande auto-agglutination des hématies le 2 Janvier 1932. L'étude des protéines du sérum montre un déséquilibre important: protéines 54 gr., sérine 18 gr., globulines 36 gr., S/G 0,50.

La sédimentation est difficile à enregistrer: l'agglutination des hématies se produit encore à une dilution du sérum 1/300. Les hématies déplasmatisées et lavées sont agglutinées par le sérum de la malade et les sérums des sujets normaux; le sérum de la malade n'agglutine pas les hématies des sujets normaux; l'agglutination persiste à 37° et disparait à une température de 40—45°. Elle ne se reproduit plus à la température du laboratoire (12°).

Epreuve de *Donath-Landsteiner* (30 minutes à 0°, puis 2 heures à 37°). Sérum de la malade et hématies de la malade: pas d'hémolyse, agglutination. Sérum de la malade et hématies normales: pas d'hémolyse, pas d'agglutination. Sérum normal et hématies de la malade: pas d'hémolyse, agglutination. Sérum normal et hématies normales: pas d'hémolyse, pas d'agglutination.

La recherche des hémolysines est négative; la réaction au formol-gélification est positive au bout de 2 heures 30.

Le 7 Mars 1932 on constate la disparition de l'auto-agglutination des hématies, le 14 Mars, la grande auto-agglutination des plaquettes a disparu, avec réaction au formol-gélification négative et taux des protéines du sérum: protéines 72 gr., sérine 36 gr., globulines 36 gr., S/G 1.

Observation XV

(Sedallian-Monnet)

Un enfant de 11 ans est atteint de Kala-Azar. La première poussée remonte au mois de Septembre 1936; au début de Mai 1938, on remarque le phénomène de la grande auto-agglutination

des hématies. Deux transfusions (de 50 cc. et de 200 cc.) pour épistaxis à répétition sont faites sans aucun incident. L'enfant a eu une pleurésie séro-fibrineuse gauche, vers la même époque. Les auteurs ont trouvé pour l'hétéro-agglutination que seules les hématies humaines et animales sont agglutinés. Il ne se produit d'agglutination, ni pour aucune bactérie, ni pour aucun colloide inerte. Les hématies lavées du sujet ne sont agglutinées, par aucun des sérums anti A, anti B, ni par le sérum du groupe 0. L'étude des protéines du sérum montre une perturbation importante: protéines totales 132,78 gr., sérine 40,25 gr., globulines 92,37 gr., S/G 0,43. Les réactions au formol-gélification et de Chopra sont positives (elles le sont déjà avant l'apparition de l'auto-agglutination des hématies).

Observation XVI

(Cohen-Jones)

Le malade, âgé de 52 ans, se plaint d'une asthénie progressive depuis quinze mois.

A l'examen: le sujet est amaigri et fortement anémié; l'examen hématologique, à son entrée, donne les résultats suivants: hématies 2.400.000, hémoglobine 44 %, leucocytes 8.000 (avec polynucléaires neutrophiles 45 %, éosinophiles 1,25 %, basophiles 0,5 %, mononucléaires 1,25 %, lymphocytes 45 %, myélocytes 0,75 %, normoblastes 3 %, mégaloblastes 4 %. Il y a anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie. B. W. est positif dans le sang, la résistance globulaire, le temps de coagulation, sont normaux. L'auto-agglutination des hématies a été remarquée au cours d'une numération globulaire. Le pouvoir agglutinant du sérum du malade est plus prononcé pour les hématies normales (du même groupe que celui du malade) que pour ses propres hématies.

Observation XVII

(Kliger)

La malade, âgée de 34 ans, entre le 29 Novembre 1920 dans le service avec une anémie importante. Les selles sont presque toujours sanglantes par hémorragies hémorroïdaires répétées. Elle est enceinte de 5 mois.

A l'examen: on constate une insuffisance mitrale, une légère augmentation du volume du foie, et des hémorroïdes. L'examen du sang à son entrée donne les résultats suivants: hématies 2.556.000, hémoglobine 60 %, leucocytes 13.000. Le 18 Janvier 1921, à l'occasion d'une numération globulaire, on s'est aperçu du phénomène de l'auto-agglutination des hématies. L'agglutination persiste à une dilution du sérum à 1/160. Accouchement normal le 2 Avril. Les auteurs ont étudié les effets des sérums de la mère et de l'enfant (une semaine après la naissance):

HM: hématies de la mère
HE: hématies de l'enfant

	Température de la salle		Température à 37°.	
	HM.	HE.	HM.	HE.
Sérum de la mère	+	+	—	—
Sérum de l'enfant	—	—	—	—
Solution saline	—	—	—	—

De cette expérience les auteurs concluent: qu'aucune auto-agglutinine ne se trouve dans le sérum de l'enfant, alors que l'auto-agglutination des hématies a persisté chez la mère jusqu'à sa sortie de l'hôpital.

Observation XVIII

(Clough-Richter)

L. T. . . ., âgée de 32 ans, entre dans le service, le 19 Octobre 1917. Une semaine avant son admission, la malade, a pris froid (avec fièvre, point de côté, toux, dyspnée).

A l'examen: on trouve des signes de broncho-pneumonie et une insuffisance mitrale. Les examens de laboratoire ont montré: B. W. négatif dans le sang. Urines normales; hématies 4.736.000, hémoglobine 100 %, leucocytes 9.600; la numération faite à son admission ne révèle pas de phénomène d'auto-agglutination; ce n'est qu'au décours de la broncho-pneumonie qu'apparait ce phénomène. Le sérum de la malade agglutine encore à la dilution 1/250. En précipitant les globulines du sérum: la solution contenant les globulines agglutine les hématies présentées, le sérum privé des globulines n'est plus agglutinant. Parmi les globulines ce sont les euglobulines qui possèdent le pouvoir agglutinant, la solution con-

tenant les pseudo-globulines ne produit aucune agglutination des hématies. Les auteurs ont pu séparer les auto-agglutinines du sérum, en les faisant fixer sur les hématies à froid (car les mêmes opérations faites à chaud (35°) montrent que le sérum conserve les auto-agglutinines); les iso-agglutinines ne sont pas touchées au cours des expériences d'adsorption des auto-agglutinines; elles peuvent être adsorbées indépendamment des auto-agglutinines; il en est de même pour les hétéro-agglutinines.

Observation XIX

(Boxwell-Bigger)

Il s'agit d'une femme âgée de 65 ans. Elle se plaint surtout d'asthénie. A plusieurs occasions, elle a présenté un ictère. Dans son dossier, lors de son séjour en France, on avait déjà noté l'impossibilité de faire une numération globulaire. L'examen effectué en Juillet 1929, ne montre rien d'anormal: la malade est légèrement anémiée; le foie, la rate, les ganglions sont normaux; elle n'a pas de température, elle ne souffre pas, elle a conservé un bon appétit. L'examen hématologique de ses deux frères et de ses deux soeurs ne révèle pas de phénomène auto-agglutinant vis-à-vis des hématies. Le sérum de la malade n'agglutine ses propres hématies qu'à une dilution 1/20.

Observation XX

(Michon-Grandpierre-Verain)

Il s'agit d'un jeune ingénieur chimiste soigné en 1932 pour asthénie; le 1 Avril 1937, à la suite d'une inhalation massive de vapeurs d'essence le malade présente un foyer congestif de la base droite du poumon. Le 15 Avril, on note un érythème intense de la face et de la moitié supérieure du tronc. Au cours de la nuit le malade se réveille avec l'impression de mort imminente. Le 27 Avril, la numération globulaire est rendue impossible par la présence d'une forte auto-agglutination, immédiate. Le 26 Mai, l'auto-agglutination est lente et légère (nette, cependant macroscopiquement). Le 21 Juillet plus aucune trace d'auto-agglutination ne subsiste même à une observation microscopique minutieuse. Les hématies du malade, recueillies à ce moment, et mises en présence de son sérum conservé depuis le 28 Avril sont agglutinées.

Chapitre IV

CARACTERES DES AUTO-AGGLUTININES

I. Les Auto-Agglutinines ne sont pas Specifiques.

La réaction d'agglutination pratiquée dans notre observation montre que les auto-agglutinines contenues dans le sérum de notre malade ne sont pas spécifiques: elles ne sont adsorbées en effet ni par les hématies de boeuf, ni par le rein de cobaye. Par ce dernier caractère, elles diffèrent des anticorps de *Forssman.*

Forssman a montré que l'injection au lapin des tissus de différentes espèces animales donne au sérum de lapin un pouvoir hémolytique pour les hématies du mouton. Ainsi, des hématies ayant une fonction antigénique définie peuvent être lysées, non seulement par un sérum préparé par injection au lapin des dites hématies (antigènes homologues) mais aussi par d'autres anticorps (dits hétérophiles) dont l'élaboration a été provoquée par injection à cet animal d'une substance telle que le rein de cobaye sans rapport apparent avec l'antigène considéré: cet antigène hétérogénique est appelé antigène *Forssman.* Il se trouve soit dans le sang, soit dans les organes de différents animaux (cobaye, cheval, chien, chat. . . .). Le boeuf n'en possède pas. Pour cette raison le sérum de sujet ayant reçu du sérum de boeuf n'a qu'un faible pouvoir agglutinant et hémolysant pour les hématies de mouton. Par contre, ceux auxquels des injections de sérum de cheval ont été pratiquées, possèdent un sérum qui agglutine et lyse à un taux élevé les hématies de mouton.

La réaction d'agglutination, chez notre malade diffère également de celle de la mononucléose infectieuse, qui est spécifique de cette affection. Cette dernière réaction se traduit par la non-adsorption des agglutinines par le rein de cobaye et par l'adsorption des agglutinines par les hématies de boeuf, et par une agglutination jusqu'au 5e tube (1/80) dans l'épreuve quantitative.

Clough et *Richter* ont étudié ce qu'ils appellent les «auto-agglutinines purifiées» sur les hématies de différentes espèces d'animaux.

Les solutions d'auto-agglutinines purifiées n'ont pas d'hétéro-agglutinines, ni d'iso-agglutinines; elles contiennent seulement des auto-agglutinines actives sur toutes les espèces d'hématies essayées. Ces auteurs ont montré que le sérum privé de ses hétéro-agglutinines pour le lapin, conserve encore ses hétéro-agglutinines pour le mouton et pour le cobaye, et ses iso-agglutinines pour les hématies humaines, en plus de ses auto-agglutinines. D'autre part, la concentration des auto-agglutinines dans un sérum, est généralement plus forte que celle des iso et hétéro-agglutinines.

II. Les auto-agglutinines peuvent etre adsorbees et separees des hematies.

Isolement des auto-agglutinines:

a) Expérience de *Landsteiner:* On fait agir sur le sérum une certaine quantité d'hématies lavées; après les avoir séparées par centrifugation, on les fait digérer, en solution physiologique chaude. L'extraction s'est alors produite, et la solution contient des auto-agglutinines.

b) Technique de *Clough-Richter:* On prend 0,5 cc de sérum et 2,5 cc de suspension à 1 % d'hématies. On laisse refroidir 30 minutes; l'agglutination apparait. On chauffe le mélange à 35°, jusqu'à disparition de l'agglutination, on centrifuge les hématies, on les lave deux fois avec du sérum physiologique chaud dans lequel on les met en suspension,

1. Il n'y a pas d'agglutination par refroidissement de la suspension. Les auto-agglutinines ne sont donc plus fixées sur les hématies.

2. Les eaux de lavage ne contiennent aucune auto-agglutinine.

3. Le sérum a conservé toutes ses auto-agglutinines.

Si, après avoir opéré, comme précédemment, on centrifuge à froid, on fait un double lavage des hématies dans du sérum physiologique chaud:

1. L'agglutination réapparait par refroidissement.

2. Les eaux de lavage ne contiennent pas d'auto-agglutinines.

3. Le sérum primitif n'a pas d'auto-agglutinines, mais conserve les iso-agglutinines.

4. Si, après avoir chauffé à 37° l'émulsion d'hématies, on centrifuge à cette température, le liquide surnageant n'agglutine pas

les hématies des groupes I et II, ni celles des animaux à 37° (il ne renferme donc ni iso-agglutinines, ni hétéro-agglutinines).

Les hématies lavées plusieurs fois et centrifugées, sont rarement intactes; il se produit un commencement d'hémolyse.

Clough et *Richter* ont utilisé une autre méthode: en laquant les hématies. Ils se servent des stromas d'hématies laquées, qui sont soumis à plusieurs lavages; ces stromas adsorbent les auto-agglutinines à froid et deviennent agglutinants. L'agglutination disparait par chauffage et reparait par refroidissement.

III. Le sérum auto-agglutinant possede encore le pouvoir agglutinant pour de grandes dilutions.

Le maintien du sérum auto-agglutinant, pendant un temps assez long, à la température ordinaire ne suffit pas pour supprimer l'auto-agglutination.

Auto-agglutination et empilement

Il ne faut pas confondre ces deux phénomènes: bien qu'ils possèdent certains caractères communs, ils diffèrent par d'autres.

L'empilement, ainsi que l'auto-agglutination, ne sont pas spécifiques, tous les deux sont précipités du sérum, avec les euglobulines *(Clough-Richter)*. Une faible dilution du sérum ($^1/_3$—$^1/_4$) fait disparaitre l'empilement. Ce phénomène cesse après quelques heures, ou du moins, en peu de jours (sans aucune influence de la température); le chauffage du sérum dans lequel se produit l'empilement à 65°, pendant 30 minutes augmente définitivement son activité, ainsi que l'a observé *Sellards*, alors que le chauffage du sérum auto-agglutinant à cette température détruit entièrement son activité. L'empilement n'est pas en rapport avec des substances isolables *(De Castello* et *Strubi)*.

Les travaux récents ont tendance à expliquer l'empilement par la diminution de la charge électro-négative des hématies, diminution attribuée aux globulines du plasma *(Höber, Linzenmeier, Girard)*. D'après *Heidenhain* l'empilement serait du à une variation de la tension superficielle des globules et du plasma. *Fahraeus, Starlinger* ont montré que l'empilement se réalise en substituant au plasma, des substances qui ont pour effet de décharger les hématies (comme le platine, l'agar-agar, le caséinate et le nucléinate de

soude). Pour *Kramar, Reiner, Kürten, Brinkmann, Wastl* et *Lattes,* ce sont des lipoïdes (lécithine et cholestérol) qui modifient les charges électriques des hématies, action retardataire pour la lécithine et accélératrice pour le cholestérol, dans le phénomène d'empilement. Lattes préconise le procédé suivant pour différencier empilement et véritable auto-agglutination: par addition de lécithine au sérum, les agglutinines vraies ne sont pas influencées, tandis que les auto-agglutinines et l'empilement subissent son action.

Remarques particulieres sur le phenomene de la grande auto-agglutination des hematies

I. Grande auto-agglutination des hématies et transfusion sanguine; Contrairement à l'opinion de *Thiodet* et *Ribere* (Soc. Bio. 129. 1938— P. 3) d'après laquelle les sujets présentant ce phénomène ne peuvent recevoir le sang d'aucun autre sujet quel que soit le groupe auquel ils appartiennent, nous avons noté dans les observations de *Foord-Randall, Alexander-Thompson, Sedallian-Monnet, Manheims-Brunner, Stieffel* des transfusions pratiquées sans aucun incident.

II. Grande auto-agglutination et cyanose des extrêmités: cette association se trouve citée dans plusieurs observations: *Gautier-Heimann-Laudat, Sezary-Kipper-Gharib, Hanns-Sommer, Alexander-Thompson, Le Goff.* Nous l'avons également constatée chez notre malade. D'après l'opinion de *S. Iwai* et *N. Meisai* la maladie de *Raynaud* serait causée, du moins dans les deux cas qu'ils ont étudiés, par la présence dans le sang, d'une auto-agglutinine d'un pouvoir très puissant capable de déterminer, dans les capillaires, la formation de caillots qui bloquent le cours du sang, sous l'influence du froid.

III. Grande auto-agglutination et desequilibre des Protéines du plasma.

Si ce déséquilibre n'est pas constant, il est, du moins, souvent noté dans nos observations. Les auteurs américains ont même, dans certains cas, basé leur diagnostic de myélome sur la constatation de ce phénomène d'auto-agglutination des hématies, ce qui les a conduits à l'étude des protéines du sérum dont la perturbation constitue un deuxième signe dans l'établissement de ce diagnostic.

D'après *Muller, Magnus-Levy,* la source des protéines du sérum serait constituée par la moelle osseuse. Cette opinion satisfait l'esprit dans le cas de déséquilibre des protéines du sérum par myélome. D'autres auteurs, tels que: *Wohlgemuth, Gram,* font du foie la source principale du fibrinogène et des globulines, ce qui expliquerait le phénomène d'auto-agglutination lorsqu'il y a coexistence d'une affection hépatique, avec déséquilibre des protéines du plasma. Enfin, *Herzfeld, Klinger, Frisch* et *Starlinger* pensent que les protéines du sérum résultent de la désintégration des leucocytes. Cette dernière opinion expliquerait le déséquilibre des protéines avec phénomène d'auto-agglutination aussi bien dans des myélomes, que dans des cas où coexiste une maladie du sang.

Si la localisation des auto-agglutinines dans les protéines du plasma est niée par *Minot, Fischlein* et *Sellards,* elle est au contraire, prouvée par les expériences de *Clough-Richter* et de *Thiodet-Ribere.*

CONCLUSIONS

I. — La grande auto-agglutination des hématies consiste dans la prise en grumeaux des globules rouges dès leur sortie de l'organisme. C'est un phénomène hématologique exceptionnel dont la cause reste encore obscure.

II. — Le refroidissement du sang recueilli provoque ce phénomène. Son réchauffement à la température de 37°, le fait disparaitre; il persiste à de grandes dilutions du sérum.

III. — C'est une propriété du sérum. Souvent un déséquilibre des protéines du sérum existe à la base du processus qui parait lié aux globulines.

IV. — Les auto-agglutinines ne sont pas spécifiques; elles peuvent être adsorbées et isolées.

V. — Ce n'est un phénomène, ni d'immunité, ni de défense, il ne résulte pas de la fixation d'un anticorps sur un antigène, puisqu'il reparait par refroidissement, après chauffage du sang ou du sérum à 55°.

VI. — La grande auto-agglutination des hématies se voit surtout dans des affections hépatiques et hématiques.

VII. — Ce phénomène n'a pas de signification pronostique.

BIBLIOGRAPHIE

Alexander-Thompson — Autohemagglutination in chronic Leukemia. (Journ. Am. Med. Ano 85, No 22—28, Nov. 1925, p. 1707.)

D'Antona. — (Rin. Ascmed. 7, 1930, p. 184.)

Aubertin-Foulon-Bretey. — La grande auto-agglutination des hématies rendant impossible toute numération globulaire. (Presse médicale, 30 Mars 1929.)

Belogorski. — Die Aktivität der Alkolischen. Lezithin cholesterinlisung als Antigen in der Konglutinationsreaktion. (Bul. de Biol. et méd. expérim. de U. R. S. S., 111 Mai 1937.)

Benhamou-Nouchy. — Grande auto-agglutination des hématies précédée et suivie de grande auto-agglutination des plaquettes. (Presse médicale 7, Janvier 1933, p. 25.)

Bonnard. — La grande auto-agglutination des hématies. (Le Sang 6, No 8, Novembre 1933, p. 807.)

Boxwell-Bigger. — Autohemagglutination. (Journ. Path. and Bact. 34, Juillet 1931, p. 807.)

Brule-Hillemand-Bonnard. — Un nouveau cas de grande auto-agglutination des hématies. (Bul. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris. No 11, 24, Mars 1933, p. 429.)

Claveaux-Perez-Sanchez. — (Revista med. del Uruguay 27, 1924, p. 108.)

Clough-Richter. — A study of an Autoagglutinin occuring in a human serum. (Johns Hopking Hosp. Bul. 29, No 326, Avril 1918, p. 86.)

Cohen-Jones. — (The Lancet 25, Octobre 1924.)

Dalla-Volta-Azzi. — (Arch. de Path. e clin. med. 9, Avril 1930, p. 382.)

E. Debenedetti. — La grande auto-agglutination des hématies, auto-agglutination familiale, nature intime des processus d'auto-agglutination. (Presse méd. 28, Décembre 1929.)

V. Debenedetti. — (Policlinico. Sez. med., Juin 1924, p. 311.)

Despert. — Sur l'auto-agglutination des hématies. (These. Lyon, Avril 1939.)

Dockeray-Sachs. — Autohaemagglutination and anti-agglutinins. (Journ. Path. and Bact. 52, Mars 1941, p. 203.)

Donath-Landsteiner. — Über paroxysmale Hamoglobinurie. (Münch. Med. Woch. 51, No 36, 1904, p. 1590.)

Dudgeon-Wilson. — On the presence of haemagglutinins, haemopsonins and haemolysins in the blood obtained from infectious and non infectious diseases in man. (Quart. Journ. of med., Avril 1910, p. 283.)

Fahraeus. — (Acta Med. Scandinav. 55, Mai 1921.)

Ford-Randall. — Hyperproteinemia, autohaemagglutination and renal insufficiency and abnormal bleeding in multiple myeloma. (Am. Journ Clin. Path. 5, Nov .1935, p. 532.)

Friedmann. — Heilung der Angina Agranulocytotica durch Roentgenstrahlen. (Deut. Med. Woch. 23, Déc. 1927, p. 2193.)

Galli-Mussafia. — Su di un caso di grande auto-agglutinazione. (Il Policlin. Sez. Med. 46, Mai 1939, p. 233.)

Gautier-Heimann-Laudat. — Grande auto-agglutination des hématies. (Bul. et Mém. Soc. Med. Hop. Paris 55, No 2, 20 Janv. 1939, p. 59.)

Gonzalez-Guzman. — Arch. Latino am de Card. y hema. 3, Déc. 1932, p. 25.) A proposito de la auto-agglutinacion. (Arch. Lat. amde Card. y hem 3, Fev. 1933, p. 81.)

Greppi. — Il Policlin. Sez. med. 32, 1925. p. 61.)
(Reforma med. 45, 1929, p. 1374.)

Hanns-Sommer. — Acrocyanose, grande auto-agglutination des hématies, hémoglobinurie paroxystique. (Strasbourg méd. 98, No 13, 5 Mai 1938).

Hayem. — Du sang et ses altérations anatomiques. (Masson 1889, p. 342.)

Van der Hoeden-Verbeck. — (Nederl. Tydsch. V. Gener. 75, 19 Sept. 1931, p. 4767).

Inouye. — Untersuchung über Kalte-Auto-Hemoogglutination. (Jap. J. M. Sc. 8 int. Med. Pediat. und Psych. 5 Mai 1939, p. 158.)

Iwai-Meisai. — Etiology of Raynaud's disease. (Jap. med. World 6, No 12, 15 Dec. 1926.)

Jessen-Bing. — Method for differmating cause of increase sedimentation rate, demonstration of hyperautoagglutinaemia. (Acta med Scand. 105, 1940, p. 287.)

Klein. — (Wien Klin. Woch., No 16, 1902, p. 415.)

Kliger. — Autohaemagglutination of human red blood corpuscles. (Jour. of am med. Asso. 22 Avril 1922, p. 1195.)

Koepplin. — Ein Fall von Autohaemagglutination, experimentalle Untersuchungen zur Aufkabung der Entstehungsweise des Phanomens. (Zait. für Klin. Med. 129, 1936, p. 512.)

Kranter. — Autohaemagglutination bei einem Fall von Hyperchromer Anemia. (Wien Klin. Woch. 53, 5 Avril 1940, p. 273).

Kurten. — (Pflüg. Arch. für die Gesam Physio. 185, 1920, p. 240).

Landsteiner. — Über Beziehungen zwischen dem Blutserum und des Körperzelles. (Münch. Med. Woch. 50, No 42, 20 Octo. 1903, p. 1812.)

Le Goff. — Sur la forte autoagglutinine du sang dans certaines maladies périphériques. (Presse Médicale, 19 Avril 1933, p. 628.)

Li-Chen-Pien. — Investigation on cold or autohemagglutination. (Journ. Immunol. Avril, 11, 1926, p. 297.)

Maciel. — Considérations à propos de la nature du phénomène qui préside à la fixation des agglutinogènes sur les globules rouges. (Brasil med. 53, No 44, 23 Octobre 1939.)

Manheims-Brunner. — Faulty blood grouping due to autoagglutinins unusual case. (Journ. Am. Med. Asso. 101, 15 Juil 1933, p. 207.)

Meyer-Emmerich. — Über paroxysmale Hämoglobinurie. (Deut. Arch. Klin. Med. 96, 1909, p. 287.)

Michon-Briquel-Lecoanet. — Auto-agglutination totale et isoagglutination à la période terminale des cirrhoses hypertrophiques. (Rev. Med. Nancy. 66, 1 Aout 1938, p. 703.)

Michon-Grandpierre-Verain. — La grande auto-agglutination. (Bul. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, No 1, 1938, p. 15.)

Milders. — (Nederl. Tijd. V. geneesk 2, 25 Aout 1928, p. 4108.)

Mino. — (Il Policlin. sez. med. Février 1924, p. 69.)

Minot. — (Boston med. and As. Journ. 74, 1916, p. 667.)

Moriyama. — Mechanism of hemagglutination and hemolysis, relation between them. (Jap. J. exp. med. 12, 20 Juin 1934, p. 299.)

Nattan-Larrier. — Auto-agglutination des hématies dans la spirillose expérimentale. (Soc. path. Exot. 1910, p. 425.)

Neuda. — Untersuchung über auto-Kalte-agglutination. (Ztsch. F. Immunität. F. N. exp. Therap. 86, 3 Dec. 1935, p. 391.)

Pagniez. — Actions exercées sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques. (These Paris 1902.)

Reitmann. — (Wien Klin. Woch. 1890, No 20, 31, 22, p. 404.)

Reimann. — Hyperproteinemia as a cause of autohemagglutination. Observation in case of myeloma. (Journ. Am. med. Asso. 99, 22 Octobre 1932, p. 1411.)

Rist. — Remarque sur la grande auto-agglutination des hématies. (Presse médicale, 5 Juin 1929.)

Robertson-Peyton-Rous. — Autohemagglutination experimentally induced by the repeated withdrawal of blood. (Journ. of Exp. med. Mars 1918, p. 563.)

Rubaschewa. — (Klin. Woch. 6, 22. Octobre 1927, p. 2069.)

Rubino. — (Gazetta degli Ospedali 30, 1909, No 58.)

Schumacher-Williams-Coltrin. — Plasma cell, myeloma and hyperproteinemia with autohemagglutination. (Califor. West med. 47, Septem. 1937, p. 174.)

Sedallian-Monnet. — Auto-agglutination des hématies dans un cas de Kala-Azar. (Journ. méd. Lyon 20, 5 Juin 1939, p. 361.)

Sellards. — (John Hopkins Hosp. Bull. 19, 1908, p. 271.)

Sezary-Kipper-Gharib. — Livedo annularis et crises de cyanose chez un sujet atteint de maladie hémolytique avec grande auto-agglutination des hematies. (Bull. et Mém. Soc. méd. Hop. Paris 54, No 30, 12 Dec. 1938, p. 1710.)

Shattock. — Chromocyte clumping in acute pneumonia and certain other disease and the signifiance of the buffy coat in shade blood. (Journ. of Path. and bact. 6, 1903, p. 303.

Sohier. — Mononucléose infectieuse. (Masson 1943.)

Stieffel. — Contribution à l'étude des hémoglobinuries. (Thèse Paris 1928.)

Thiodet-Ribere. — Grande auto-agglutination des hématies. (Soc. Biologique 116, 1934, p. 1389.)
Agglutinines du syndrome d'auto et d'iso-agglutination. (Soc. Biol. 129, No 24, 1938, p. 3.)

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères, pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, BON A IMPRIMER :
Le Président,
H. BONNIN.

Vu : *Le Doyen,*
P. MAURIAC.

Vu ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 17 mai 1944.
L'Inspecteur Général de l'Enseignement Supérieur
Recteur de l'Académie,
A. LIRONDELLE.